

УДК 616.248-058.86

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И УРОВНИ ОБЩИХ IgA, IgM, IgG, IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.В. МатющенкоУО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

ИММУНИТЕТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Реферат

В статье приведены результаты клинко-иммунологического обследования 50 детей с диагнозом аллергической бронхиальной астмы (БА). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови данных пациентов определены и изучены концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE, а так же ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α. У 44% обследованных детей выявлено снижение концентрации общего IgA ($0,55 \pm 0,10$ г/л; $n=22$), у 62% - снижение общего IgG ($4,27 \pm 0,51$ г/л; $n=31$), у 85% детей концентрация общего IgE была выше 100 МЕ/мл ($371,54 \pm 94,01$). Также определены невысокие уровни ИЛ-4 ($3,39 \pm 2,66$ пг/мл; $n=41$), учитывая то, что 86% обследованных детей находилось в состоянии полной или частичной ремиссии, а в 80% случаев имела место БА легкой степени тяжести. Повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с БА выявлено в 27% случаев ($100,16 \pm 38,48$ пг/мл; $n=11$). Уровень ИЛ-6 у 85% детей не превышал 50 пг/мл ($10,40 \pm 3,70$). У 52% обследованных детей с БА были выявлены сопутствующие заболевания, а у 46% - наследственная предрасположенность к развитию аллергии.

Ключевые слова: иммуноглобулин, цитокин, бронхиальная астма, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой клинической педиатрии, учитывая распространенность, тяжесть течения, сложность диагностики и терапии, а также затратам на лечение данного заболевания [1, 2, 3]. В разных странах мира заболеваемость БА регистрируется с частотой от 1 до 18% [4, 5].

На современном этапе БА характеризуется тенденцией к более раннему возникновению и более тяжелому течению болезни [6].

В последние годы установлена несомненная связь детской и взрослой бронхиальной астмы. Начавшись в детском возрасте, бронхиальная астма продолжается у взрослых пациентов в 60-80% случаев. Исчезновение симптомов с возрастом отмечено в основном у больных с легким течением заболевания. Причем, по мнению большинства исследователей, выздоровление при бронхиальной астме является лишь продолжительной клинической ремиссией, которая всегда может нарушиться под действием многих причин [7].

БА у детей – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в основе которого лежат иммунологические механизмы. Хроническое воспаление при БА часто обусловлено иммунным дисбалансом Th1/Th2 с нарушением в системе цитокинов, которые играют важную роль в развитии аллергических заболеваний, в том числе вызывают активацию, пролиферацию, дифференцировку иммунорегуляторных клеток и клеток-эффекторов. [8, 9, 10]. Поэтому изучение показателей иммунного статуса у детей дает возможность определить активность заболевания, а также эффективность проводимого лечения, а ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения чрезвычайно важны для предотвращения формирования необратимых изменений в дыхательных путях, инвалидности и смертности от БА.

Цель работы – выявление особенностей цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) у детей с аллергической БА и определение концентраций общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) обследовано 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет (среди них 33 мальчика и 17 девочек) с диагнозом аллергической БА. Все дети обследовались клинически, лабораторно (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мазок из носа на эозинофилы, анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз), тщательно собирался анамнез заболевания. Вне обострения основного заболевания проводились кожные скарификационные пробы (КСП) с наборами бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства ОАО «Биомед» им И.И. Мечникова (Россия) и пылевых аллергенов производства ФГУП «НПО» Микроген» (Россия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) были изучены концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови, а так же концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) с помощью наборов реактивов фирмы

Таблица 1 Показатели общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Сывороточный иммуноглобулин	Соответствие возрастным нормам	Основная группа (n=50)	
		Уровень в сыворотке крови (г/л)	Количество детей
IgA	В пределах возрастной нормы	$1,50 \pm 0,17$	27
	Уровень снижен	$0,55 \pm 0,10$	22
	Уровень повышен	2,80	1
IgM	В пределах возрастной нормы	$1,13 \pm 0,13$	35
	Уровень снижен	$0,46 \pm 0,11$	9
	Уровень повышен	$2,12 \pm 0,91$	5
IgG	В пределах возрастной нормы	$9,89 \pm 1,08$	16
	Уровень снижен	$4,27 \pm 0,51$	31
	Уровень повышен	$18,6 \pm 17,85$	3

M – среднее, m – ошибка среднего

«Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Концентрации IgA, IgM, IgG оценивались в г/л, IgE – в МЕ/мл, а концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α определяли в пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вне зависимости от общего состояния на момент госпитализации все дети предъявляли жалобы на периодически возникающие эпизоды бронхиальной обструкции, клинически проявляющиеся приступами затрудненного свистящего дыхания, кашлем.

В состоянии ремиссии основного заболевания находилось 36 детей, 7 пациентов – в состоянии неполной ремиссии или в постприступном периоде, 7 детей находились в состоянии обострения БА. У 40 детей (80%) была ранее диагностирована БА легкой степени тяжести, 9 пациентов (18%) имели БА средней степени тяжести и 1 (2%) – тяжелую. У 26 (52%) обследованных пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, среди которых аллергический круглогодичный ринит – 9 детей, атопический дерматит – 6 детей, ГЭР с неэрозивным эзофагитом – 4 ребенка, вазомоторный ринит – 2 ребенка, экзогенно-конституциональное ожирение, энурез, аденоиды, хроническая крапивница, лямблиоз – по 1 случаю.

Наследственная отягощенность по развитию аллергического заболевания определялась у 23 (46%) из 50 обследованных лиц. Заболеваемость БА среди родителей отмечалась в 9 случаях, в 5 случаях имели место аллергические дерматиты, в 4 случаях – лекарственная аллергия, в 3 случаях – аллергический ринит, 2 случая приходились на поллиноз, в 1 случае – отек Квинке.

По результатам ИФА исследования сывороток крови детей с БА (таблица 1) наибольшие колебания приходятся на концентрации общих IgA и IgG. У 31 ребенка регистрировался пониженный уровень IgG по отношению к принятым возрастным нормам (средний уровень составил $4,27 \pm 0,51$ г/л). У 22 детей уровень IgA в сыворотке крови был также ниже значений, соответствующих принятым возрастным нормам (средний уровень соста-

вил $0,55 \pm 0,10$ г/л) [11]. В пределах возрастной нормы IgA имели 27 детей ($1,50 \pm 0,17$ г/л), IgM – 35 детей ($1,13 \pm 0,13$ г/л), IgG – 16 детей ($9,89 \pm 1,08$ г/л).

1. У 40 детей с БА методом ИФА определяли уровень общего IgE в сыворотке крови. Средняя концентрация IgE составила $313,59 \pm 87,42$ МЕ/мл. Причем только у 6 детей уровень общего IgE был ниже 100 МЕ/мл, его среднее значение составило $62,50 \pm 24,10$ МЕ/мл. У 8 детей с БА концентрация общего IgE превысила 800 МЕ/мл. В группе детей, где концентрация общего IgE в сыворотке крови была выше 100 МЕ/мл, средний уровень данного иммуноглобулина составил $371,54 \pm 94,01$ МЕ/мл.

Концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α) определяли у 41 ребенка с БА (таблица 2).

2. В 85% случаев у детей с аллергической БА определяются высокие уровни общего IgE в сыворотке крови, а именно выше 100 МЕ/мл, в то время как концентрация общего IgM в 88% случаев соответствует общепринятым возрастным нормам или снижена. Такой дисбаланс иммуноглобулинов может объясняться переключением синтеза IgM на IgE, что, как правило, происходит под влиянием ИЛ-4 [12], а также обосновывается генетической предрасположенностью к гиперпродукции IgE [13, 14]. Последний фактор играет важную роль, учитывая семейный анамнез всех обследованных нами детей, хотя возможны случаи атопических заболеваний, сопровождающихся повышенным уровнем IgE к определенным аллергенам при отсутствии генетической предрасположенности или других маркеров атопии [15]. Уровень общего IgG в сыворотке крови детей с БА может меняться в зависимости от наличия интеркуррентных заболеваний. Его концентрация может возрастать, например, на фоне частых острых респираторных заболеваний за счет повторяющейся антигенной стимуляции. В этом случае имеет место иммунный тренинг [16]. С другой стороны, при сниженных уровнях IgG в сыворотке M – среднее, m – ошибка среднего крови не возникает полноценного иммунного ответа с их участием, и у такой группы больных нередко наблюдаются повторные эпизоды острых респираторных инфекций [17]. ИЛ-4 является ключевым цитокином в разви-

Таблица 2 Уровни цитокинов в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой

Показатели	Соответствие возрастным нормам	Уровень в сыворотке крови (пг/мл)	Количество детей
ИЛ-4	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	3,39 ± 2,66	41
ИЛ-6	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	10,40 ± 3,70	35
ФНО-α	Уровень повышен	209,66 ± 192,24	6
	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	9,58 ± 4,95	30
	Уровень повышен	100,16 ± 38,48	11

тии аллергического воспаления [18]. Он индуцирует синтез IgE и IgG, а также способствует экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1 на клетках эндотелия сосудов, что, в свою очередь, инициирует активацию миграции Т-лимфоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в участки воспаления [19]. ФНО-α обладает прямым хемотаксическим действием на моноциты и полиморфноядерные клетки, активизирует секрецию белков острой фазы воспаления, а также ИЛ-6.

В заключение можно сделать следующие выводы.

- Наследственная предрасположенность к возникновению аллергического заболевания имеется у 46% обследованных детей, причем в структуре аллергопатологии среди близких родственников БА встречалась в 39% случаев.
- У детей с аллергической БА в 44% случаев определяется снижение концентрации общего IgA в сыворотке крови ($0,55 \pm 0,10$ г/л), что, возможно, приводит к недостаточности местного иммунитета. У 62% обследованных детей наблюдается снижение уровня общего IgG ($4,27 \pm 0,51$ г/л), что в комплексе можно расценивать как транзиторные иммунодефицитные состояния при отсутствии существенных дефектов в гуморальном звене иммунитета.
- У 85% обследованных детей с БА концентрация общего IgE в сыворотке крови отмечается выше уровня 100 МЕ/мл ($371,54 \pm 94,01$ МЕ/мл), что непосредственно влияет на тяжесть течения atopической патологии, а в совокупности с гиперпродукцией ИЛ-4 указывает на преобладающую роль Th-2 иммунного ответа у детей с БА.
- Низкие уровни ИЛ-4 в сыворотке крови детей с БА ($3,39 \pm 2,66$ пг/мл, n=41) обусловлены периодом и клиническим течением заболевания, учитывая тот факт, что 86% обследованных детей находилось в состоянии полной или частичной ремиссии, а так же в 80% случаев имела место БА легкой степени тяжести.
- Повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с БА выявлено в 27% случаев ($100,16 \pm 38,48$ пг/мл), что указывает на наличие процесса воспаления, в том числе аллергического.
- Концентрация ИЛ-6 у детей с БА в 85% случаев не определялась выше 50 пг/мл ($10,40 \pm 3,70$ пг/мл).
- У 52% обследованных детей с БА имеются сопутствующие заболевания, причем на долю аллергического круглогодичного ринита приходится 34,6%, atopического дерматита – 23,1%, ГЭР с неэрозивным

эзофагитом – 15,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федорович, С.В. Астма XXI века: новые направления в диагностике, лечении и профилактике / С.В. Федорович, Н.Л. Арсентьева, И.Л. Арсентьева // Медицинские новости. – 2005. - №4. – С. 12-15.
2. Блохин, Б.М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б.М. Блохин // Фарматека. - 2006. - №2. – С. 51-57.
3. Метаболические функции легких при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Решетова [и др.] // Педиатрия. – 2005. - №4. – С. 4-8.
4. Жерносок, В.Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносок, Т.П. Дюбова // Медицинские новости. - 2007. - №4. – С. 26-31.
5. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // Allergy. – 2004. - 59 (5). - P. 469-478.
6. Эффективность ускоренного метода парентеральной аллергенспецифической иммунотерапии при atopической бронхиальной астме у детей и подростков / И.И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. – 2007. - №4. – С. 70-73.
7. Борукаева, И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков / И.Х. Букреева // Педиатрия. – 2007. - №4. – С. 29-35.
8. Намазова, Л.С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей. / Л.С. Намазова, В.А. Ревякина, И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2000. - №1. – С. 56-68.
9. Медунин, Н.В. Цитокины и аллергия / Н.В. Медунин // Иммунология. – 1999. - №5. – С. 5-9.
10. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // Учебное пособие. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
11. Лифшиц, В.М. Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы). Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. – Москва, Триада-Х. – 2004. – С. 92.
12. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation. Experimental Dermatology. 1995;

- Vol. 4: 173-178.
13. Блохин, Б.М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б.М. Блохин // Фарматека. - 2006. - №2. - С. 51-57.
 14. Calculating the prevalence of atopy in children / J. Garde [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. - 2009. - V. 37 (3). - P. 129-134.
 15. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy*, 2002, Vol.57: 607-613.
 16. Котлуков В.К. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой. / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Кодолова // *Педиатрия*. - 2007. - Т.86. - №4. - с. 25-28.
 17. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 301-13.
 18. John W. Steinke, Larry Borish. Th2 cytokines and asthma — Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respiratory Research* 2001, 2:66-70
 19. Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PL. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 1992, 149:1432-1438.

CYTOKINE PROFILE AND THE LEVELS OF TOTAL IGA, IGM, IGG, IGE IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Matsiushchanka O.V.

Educational institution "Vitebsk State Medical University" Vitebsk

Abstract

This article contains the results of clinical and immunological examination of 50 children diagnosed with allergic bronchial asthma (BA). Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in serum of these patients we've defined and studied the concentration of total IgA, IgM, IgG, IgE, as well as IL-4, IL-6 and TNF- α . In 44% of surveyed children we've revealed a reduction in the concentration of total IgA ($0,55 \pm 0,10$ g / l; $n = 22$), in 62% - a reduction in total IgG ($4,27 \pm 0,51$ g / l; $n = 31$), 85% of children had the concentration of total IgE above 100 IU / ml ($371,54 \pm 94,01$). Low levels of IL-4 ($3,39 \pm 2,66$ pg / ml, $n = 41$) have been defined considering the fact that 86% of surveyed children were in the state of complete or partial remission and 80% of them had mild bronchial asthma. Increasing concentrations of TNF- α in serum have been identified in 27% of all cases ($100,16 \pm 38,48$ pg / ml; $n = 11$). The level of IL-6 in 85% of children did not exceed 50 pg / ml ($10,40 \pm 3,70$). Accompanying diseases were identified in 52% of the surveyed children with asthma, while 46% of children had a hereditary predisposition to developing of allergies.